

WO 2003/080032 A3

**(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG**

**(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro**



**(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2003 (02.10.2003)**

PCT

**(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2003/080032 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/50,**
31/58

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/002269

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. März 2003 (06.03.2003)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 14 002.2 27. März 2002 (27.03.2002) DE

**(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts:** 8. Januar 2004

**(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RÖHM GMBH & CO. KG [DE/DE]; Kirschenallee,
64293 Darmstadt (DE).**

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und
**(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BECKERT, Thomas
[DE/DE]; Anton-Braith-Weg 30, 88447 Warthausen (DE).
RUDOLPH, Markus [DE/DE]; An der Aue 11, 63263
Neu-Isenburg (DE). DRESSMAN, Jennifer [AU/DE];
Kleebergstrasse 12, 60322 Frankfurt/Main (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR THE ACTIVE INGREDIENT BUDESONIDE

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNG FÜR DEN WIRKSTOFF BUDESONID

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical formulation containing essentially a) an inner layer which can optionally be applied to a core, with the active substance budesonide, bound with a binding agent; b) a middle layer with a polymer covering agent which is soluble in intestinal juice or retardant; and c) an outer envelope or outer layer which is resistant to stomach juice, said layers being able to contain in a manner known per se other pharmaceutically usual adjuvants. The inventive formulation is characterised in that the binding agent is a polymer or a copolymer with acid groups and the formulation of the inner layer without the middle and outer layer releases the bound active ingredient in a release test according to USP XXIII monography <711> dissolution with apparatus 2 (addle) at a rotational speed of 100 / min in a phosphate buffer pH 7.5 after 30 min to a value of more than 80 %.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Pharmazeutische Formulierung, enthaltend im wesentlichen a) eine innere Schicht, die gegebenenfalls auf einen Kern aufgetragen sein kann, mit dem Wirkstoff Budesonid, gebunden in einem Bindemittel, b) eine mittlere Schicht mit einem darmabsflöslichen oder retardierenden, polymeren Überzugsmittel sowie c) eine äußere magensaftresistente Umhüllung oder eine äußere Schicht mit einem magnensaftresistenten Überzugsmittel, wobei die Schichten in an sich bekannter Weise weitere pharmazeutisch übliche Hilfsstoffe enthalten können, dadurch gekennzeichnet, dass das Bindemittel ein Polymer oder Copolymer mit sauren Gruppen ist und die Formulierung der inneren Schicht ohne mittlere und äußere Schicht den gebundenen Wirkstoff im Freisetzungstest nach USP XXIII Monographie <711> "Dissolution" mit Apparat 2 (Paddle) bei einer Drehzahl von 100 / min in Phosphatpuffer pH 7,5 nach 30 min zu mehr als 80 % freisetzt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/02269

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/50 A61K31/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 68058 A (BECKERT THOMAS ;PETEREIT HANS ULRICH (DE); ROEHM GMBH & CO KG (DE)) 20 September 2001 (2001-09-20) cited in the application claims 1-3 page 16 -page 19; example 1	1-16
X	WO 95 08323 A (GRUBER PETER ;LACH HANS JOACHIM (DE); OTTERBECK NORBERT (DE); FALK) 30 March 1995 (1995-03-30) cited in the application page 2, line 16 -page 3, line 14 page 11 -page 14; examples 1-3	1-16
P,A	WO 02 060415 A (DRESSMAN JENNIFER ;BECKERT THOMAS (DE); RUDOLPH MARKUS (DE); PETER) 8 August 2002 (2002-08-08) page 23 -page 24; examples 1-3	1-16
-/-		

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2003

Date of mailing of the International search report

06/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/02269

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 643 602 A (ULMIUS JAN) 1 July 1997 (1997-07-01) column 8 -column 9; example 1 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claim 16 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat [REDACTED] Application No
PCT/EP 03/02269

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0168058	A	20-09-2001	DE	10013029 A1	20-09-2001
			AU	3928501 A	24-09-2001
			BR	0105102 A	19-02-2002
			CA	2373909 A1	20-09-2001
			CN	1364077 T	14-08-2002
			WO	0168058 A1	20-09-2001
			EP	1178781 A1	13-02-2002
			JP	2003526655 T	09-09-2003
			PL	350888 A1	10-02-2003
			SK	16272001 A3	06-08-2002
			US	2002192282 A1	19-12-2002
WO 9508323	A	30-03-1995	DE	4332394 A1	30-03-1995
			AT	173161 T	15-11-1998
			CA	2171852 A1	30-03-1995
			DE	59407288 D1	17-12-1998
			DK	720473 T3	26-07-1999
			WO	9508323 A1	30-03-1995
			EP	0720473 A1	10-07-1996
			ES	2124422 T3	01-02-1999
			JP	9502972 T	25-03-1997
			JP	3258666 B2	18-02-2002
			US	5932249 A	03-08-1999
WO 02060415	A	08-08-2002	DE	10104880 A1	08-08-2002
			BG	107147 A	30-05-2003
			BR	0109640 A	22-04-2003
			CA	2403670 A1	08-08-2002
			WO	02060415 A1	08-08-2002
			EP	1248599 A1	16-10-2002
			HU	0301887 A2	29-09-2003
			US	2003152627 A1	14-08-2003
US 5643602	A	01-07-1997	US	6423340 B1	23-07-2002
			AT	125445 T	15-08-1995
			AU	643021 B2	04-11-1993
			AU	7786491 A	13-06-1991
			CA	2071518 A1	23-05-1991
			DE	69021214 D1	31-08-1995
			DE	69021214 T2	04-01-1996
			DE	502092 T1	26-11-1992
			DK	502092 T3	27-12-1995
			EG	19642 A	30-08-1995
			EP	0502092 A1	09-09-1992
			ES	2074698 T3	16-09-1995
			FI	922325 A	21-05-1992
			FI	991893 A	06-09-1999
			GR	3017691 T3	31-01-1996
			HK	51897 A	02-05-1997
			HR	920632 A1	30-04-1995
			HU	60630 A2	28-10-1992
			HU	216836 B	28-09-1999
			IE	904170 A1	22-05-1991
			IL	96415 A	27-11-1995
			JP	3145111 B2	12-03-2001
			JP	5501705 T	02-04-1993
			KR	179042 B1	20-03-1999
			LT	1751 A , B	25-07-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat

Application No

PCT/EP 93/02269

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5643602	A	LV	10183 A ,B	20-10-1994
		NO	922004 A	21-05-1992
		NZ	235807 A	25-02-1993
		PL	287844 A1	02-12-1991
		PT	95946 A	13-09-1991
		WO	9107172 A1	30-05-1991
		SG	54210 A1	16-11-1998
		SI	9012150 A	31-08-1998
		RU	2134104 C1	10-08-1999
		ZA	9008777 A	31-07-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat Aktenzeichen
PCT/EP 03/02269

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/50 A61K31/58

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 01 68058 A (BECKERT THOMAS ;PETEREIT HANS ULRICH (DE); ROEHM GMBH & CO KG (DE)) 20. September 2001 (2001-09-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-3 Seite 16 -Seite 19; Beispiel 1 ---	1-16
X	WO 95 08323 A (GRUBER PETER ;LACH HANS JOACHIM (DE); OTTERBECK NORBERT (DE); FALK) 30. März 1995 (1995-03-30) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 16 -Seite 3, Zeile 14 Seite 11 -Seite 14; Beispiele 1-3 ---	1-16
P,A	WO 02 060415 A (DRESSMAN JENNIFER ;BECKERT THOMAS (DE); RUDOLPH MARKUS (DE); PETER) 8. August 2002 (2002-08-08) Seite 23 -Seite 24; Beispiele 1-3 ---	1-16 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
28. Oktober 2003	06/11/2003
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHTInternat~~ionaler~~ Kennzeichen
PCT/EP 83/02269**C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 643 602 A (ULMIUS JAN) 1. Juli 1997 (1997-07-01) Spalte 8 - Spalte 9; Beispiel 1 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/02269

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl der Anspruch 16 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur gleichen Patentfamilie gehören

 Intern: **PCT/EP 03/02269**
 Kennzeichen

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0168058	A	20-09-2001	DE AU BR CA CN WO EP JP PL SK US	10013029 A1 3928501 A 0105102 A 2373909 A1 1364077 T 0168058 A1 1178781 A1 2003526655 T 350888 A1 16272001 A3 2002192282 A1		20-09-2001 24-09-2001 19-02-2002 20-09-2001 14-08-2002 20-09-2001 13-02-2002 09-09-2003 10-02-2003 06-08-2002 19-12-2002
WO 9508323	A	30-03-1995	DE AT CA DE DK WO EP ES JP JP US	4332394 A1 173161 T 2171852 A1 59407288 D1 720473 T3 9508323 A1 0720473 A1 2124422 T3 9502972 T 3258666 B2 5932249 A		30-03-1995 15-11-1998 30-03-1995 17-12-1998 26-07-1999 30-03-1995 10-07-1996 01-02-1999 25-03-1997 18-02-2002 03-08-1999
WO 02060415	A	08-08-2002	DE BG BR CA WO EP HU US	10104880 A1 107147 A 0109640 A 2403670 A1 02060415 A1 1248599 A1 0301887 A2 2003152627 A1		08-08-2002 30-05-2003 22-04-2003 08-08-2002 08-08-2002 16-10-2002 29-09-2003 14-08-2003
US 5643602	A	01-07-1997	US AT AU AU CA DE DE DE DK EG EP ES FI FI GR HK HR HU HU IE IL JP JP KR LT	6423340 B1 125445 T 643021 B2 7786491 A 2071518 A1 69021214 D1 69021214 T2 502092 T1 502092 T3 19642 A 0502092 A1 2074698 T3 922325 A 991893 A 3017691 T3 51897 A 920632 A1 60630 A2 216836 B 904170 A1 96415 A 3145111 B2 5501705 T 179042 B1 1751 A , B		23-07-2002 15-08-1995 04-11-1993 13-06-1991 23-05-1991 31-08-1995 04-01-1996 26-11-1992 27-12-1995 30-08-1995 09-09-1992 16-09-1995 21-05-1992 06-09-1999 31-01-1996 02-05-1997 30-04-1995 28-10-1992 28-09-1999 22-05-1991 27-11-1995 12-03-2001 02-04-1993 20-03-1999 25-07-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu dieser Patentfamilie gehören

Internat
PCT/EP-83/02269

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5643602	A	LV 10183 A ,B	20-10-1994
		NO 922004 A	21-05-1992
		NZ 235807 A	25-02-1993
		PL 287844 A1	02-12-1991
		PT 95946 A	13-09-1991
		WO 9107172 A1	30-05-1991
		SG 54210 A1	16-11-1998
		SI 9012150 A	31-08-1998
		RU 2134104 C1	10-08-1999
		ZA 9008777 A	31-07-1991